

## Rassegne

# Il calcio coronarico come marker precoce di aterosclerosi

Carlo Ratti, Emilio Chiurlia, Mila Menozzi, Andrea Barbieri, Maria Grazia Modena

**Non-invasive diagnostic techniques such as electron beam computed tomography and multislice spiral computed tomography are able to detect and quantify coronary calcifications.**

**Several clinical studies have shown how the amount of coronary calcifications correlates to the coronary plaque burden.**

**The detection of coronary calcium therefore provides a unique opportunity to identify and quantify coronary atherosclerosis in a subclinical stage. Measures of subclinical atherosclerosis may also help in recognizing factors related to atherosclerosis in asymptomatic populations. In addition, a significant proportion of subjects who develop premature clinical disease are not identified as being at high risk by current strategies. A scan negative for coronary calcium has a high negative predictive value indicating the absence of stenotic coronary artery disease.**

**The aim of this review was to describe the potentials of coronary calcium detection and to summarize its clinical relevance.**

(Ann Ital Med Int 2005; 20: 137-142)

**Key words:** Coronary calcifications; Multislice spiral computed tomography; Risk factors.

## Fisiopatologia del calcio coronarico e correlazioni istopatologiche

Negli ultimi anni le conoscenze riguardo alla fisiopatologia dell'aterosclerosi coronarica sono notevolmente cambiate. Una nuova classificazione è stata proposta dall'American Heart Association nel tentativo di caratterizzare la placca aterosclerotica a partire dalle innocue strie lipidiche fino ad arrivare alle lesioni complicate di tipo IV e V, che spesso possono presentare una componente calcifica<sup>1</sup>.

Le calcificazioni aterosclerotiche sono il frutto di un processo organizzato e regolato simile alla formazione dell'osso. Infatti, sebbene inizialmente fosse stato ritenuto un fenomeno passivo di precipitazione di sali di calcio all'interno della placca, attualmente si ipotizza che la calcificazione aterosclerotica sia un processo attivo, regolato da una serie di molecole solo in parte note. I depositi di calcio seppure più frequenti nelle lesioni avanzate, possono essere osservati in piccole quantità anche nelle lesioni iniziali in età giovanile.

Nel processo di calcificazione sembrano coinvolte diverse proteine come l'osteopontina (proteina di membrana), l'osteonectina (proteina legante il calcio), l'osteocalcina (proteina gamma carbossilata regolante la mineralizzazione), la proteina 2a (potente fattore di differenziazione osteoblastica)<sup>2,3</sup>.

I meccanismi attraverso i quali la calcificazione è stimolata e regolata sono molteplici, anche se un ruolo centrale sembra rivestito dalle gamma carbossiglutammato-*containing proteins*. Il gamma carbossiglutammato infatti è un particolare residuo aminoacidico che, come unica funzione nota, ha quella di essere in grado di legare il calcio. L'origine delle gamma carbossiglutammato-*containing proteins* non è chiaro, è stato ipotizzato che vengano assorbite dal siero attraverso le cellule endoteliali solamente nelle zone di lesione aterosclerotica; viene quindi avanzata l'ipotesi che tali proteine siano specificamente espresse in corso di malattia aterosclerotica<sup>4</sup>.

Numerosi studi hanno evidenziato l'associazione tra depositi calcifici coronarici quantizzati tramite la tomografia computerizzata a fascio di elettroni (EBCT) (Fig. 1) e la malattia aterosclerotica subclinica. Nonostante le analisi istologiche abbiano dimostrato come non tutte le placche ateromatose presentino evidenti calcificazioni al loro interno, l'area della calcificazione coronarica quantificata dal fascio di elettroni mostra una correlazione diretta con le dimensioni della placca coronarica analizzata su base istopatologica<sup>5</sup>. L'assenza di calcificazioni non esclude tuttavia la presenza di placche aterosclerotiche, ma risulta correlata con un basso rischio di eventi cardiovascolari nei successivi 5 anni.

Fallavollita et al.<sup>6</sup> riscontrarono una sensibilità ed una specificità del calcium score rispettivamente dell'85 e 45% nel predire stenosi coronariche emodinamicamente significative (> 50%) in una coorte di 106 pazienti con età < 50 anni. Per quanto concerne la malattia multivasale la sensibilità era intorno al 94%, mentre limitatamente ad un

Istituto di Cardiologia (Direttore: Prof.ssa Maria Grazia Modena),  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia  
© 2005 CEPI Srl



FIGURA 1. Lunga calcificazione a livello dell'arteria coronaria destra (RCA) visualizzata tramite tomografia computerizzata multistrato.

singolo vaso coronarico era del 75%, con un valore predittivo positivo del 66%.

Stanford et al.<sup>7</sup> esaminando i dati relativi a 150 pazienti che avevano eseguito l'EBCT e la coronarografia, evidenziarono che solamente in uno di questi era presente una stenosi coronarica > 50% pur in assenza di calcificazioni.

Mautner et al.<sup>8</sup> esaminarono 1298 segmenti coronarici provenienti da 50 cuori ed evidenziarono che depositi calcifici coronarici erano presenti nel 65% dei segmenti arteriosi con stenosi > 75% rispetto al 50% di quelli con stenosi comprese tra 51 e 75%, e nel 18% di quelli con stenosi comprese tra 26 e 50%. Inoltre suddette calcificazioni erano presenti nel 41% di 1426 segmenti coronarici di pazienti sintomatici per malattia coronarica, nel 24% di 1535 segmenti provenienti da soggetti asintomatici e nel 4% di 1337 sezioni provenienti dai soggetti di controllo.

Baumgart et al.<sup>9</sup> paragonarono tra loro l'EBCT, la coronarografia e gli ultrasuoni coronarici in 57 pazienti e mostrarono che l'EBCT era tra queste la metodica in grado di discriminare meglio di tutte i pazienti senza malattia coronarica da quelli con aterosclerosi.

Un lavoro di Guerci et al.<sup>10</sup> condotto su 290 uomini e donne sottoposti a coronarografia e ricerca del calcio coronarico con EBCT, dimostrava che un punteggio > 170 era associato ad un'aumentata probabilità di coronaropatia indipendentemente dagli altri marker di rischio.

### Quantificazione del calcium score

Nel 1989 Agatston et al.<sup>11</sup> proposero il cosiddetto "calcium score" come metodica per la quantificazione del

calcio presente nell'albero coronarico. Da allora si sono moltiplicate le conoscenze riguardo la validità di tale misurazione, la sua riproducibilità ed il suo significato prognostico.

Le metodiche che al momento permettono tale quantificazione sono rappresentate dall'EBCT e dalla tomografia computerizzata multistrato (MSCT); la differenza tra le due metodiche consiste oltre che nelle dimensioni dell'apparecchiatura, nel fatto che mentre nella MSCT la fonte di raggi X ruota intorno al paziente solidalmente con i detettori che ne rilevano l'assorbimento; nell'EBCT la fonte di raggi X è fissa ed il fascio è manovrato elettronicamente e viene rilevato da una cortina fissa di detettori. L'assenza di parti meccaniche in movimento fa sì che ogni immagine EBCT sia acquisita in un brevissimo lasso di tempo: ciò corrisponde ad un'elevatissima risoluzione spaziale. Tuttavia tale apparecchiatura per la grande complessità costruttiva presenta un costo elevato che ne ha limitato la diffusione in Europa<sup>12</sup>.

Attualmente nel campo della diagnostica cardiologica si è diffusa l'MSCT: il principale beneficio di questa metodica rispetto alla tomografia convenzionale, è rappresentato dalla possibilità di acquisire multiple scansioni corporee (4-16) per ogni rotazione del sistema tubo-detettori; ciò comporta il vantaggio di poter ottenere sezioni di spessore più piccolo in minor tempo, oppure condurre esami con dettaglio uguale ma in un tempo che si riduce di un fattore proporzionale al numero di detettori (1/4-1/16)<sup>12</sup>.

Lo scopo dell'acquisizione tomografica (MSCT ed EBCT) è di ottenere immagini del cuore nella fase del ciclo cardiaco in cui sono meno presenti artefatti da movimento, cioè durante la fase telediastolica; questo avviene attraverso la registrazione elettrocardiografica del paziente che consente la rappresentazione di immagini sempre nella medesima fase cardiaca<sup>12</sup>.

Nel momento in cui il calcio è rilevato alla tomografia computerizzata si determinano due parametri fondamentali: l'area di deposito di calcio e la sua densità. Per essere conteggiato all'interno dello score ogni area calcifica deve avere almeno una densità di 130 unità Hounsfield ed un'area di almeno 1 mm<sup>2</sup>.

Tuttavia solo la coronarografia sembra essere l'unica metodica *gold standard* per lo studio dell'albero coronarico; essa però possiede delle importanti limitazioni. Studi autotici hanno mostrato che pazienti con malattia monovasale all'angiografia, hanno in realtà un processo aterosclerotico diffuso<sup>13</sup>. Inoltre in caso di rimodellamento coronarico, cioè l'allargamento compensatorio del vaso arterioso in presenza dell'ateroma, la coronarografia non sembra caratterizzare con esattezza la reale severità della stenosi<sup>14</sup>.

Infine le tradizionali metodiche, atte a diagnosticare precocemente la malattia coronarica subclinica, come il test da

sforzo ecocardiografico, mostrano una scarsa sensibilità. L'alto potere predittivo negativo del calcium score sembra ovviare a questi limiti.

L'estensione del calcio coronarico differisce negli uomini e nelle donne; generalmente non è comune nei soggetti maschi asintomatici con meno di 40 anni e nelle donne con meno di 50 anni<sup>15</sup>.

Sembra esserci quindi un ritardo nel sesso femminile nell'espressione dei depositi calcifici, probabilmente a causa di una protezione estrogeni-dipendente.

### Valore prognostico del calcium score

Detrano et al.<sup>16</sup> hanno condotto uno studio comprendente 1461 pazienti asintomatici con calcium score all'esame fluoroscopico; ad 1 anno di follow-up gli eventi cardiovascolari erano presenti nel 5.4% dei soggetti con calcificazioni coronariche verso il 2.1% di quelli che ne erano privi; inoltre la presenza di calcificazioni monovasali era correlata ad una probabilità di eventi del 5.4% mentre quella di due vasi al 5.6%.

Callister e Raggi<sup>17</sup> analizzarono la mortalità a 5 anni in una casistica di 10 300 soggetti che avevano eseguito l'EBCT per la ricerca di calcificazioni coronariche: chi aveva un calcium score > 400, in particolare > 1000, aveva

una mortalità significativamente più alta rispetto a chi presentava valori più bassi. L'abilità predittiva del calcio era indipendente dagli altri fattori di rischio.

In una recente metanalisi di studi con EBCT condotti su soggetti asintomatici, O'Malley et al.<sup>18</sup> concludevano che il rischio di eventi cardiovascolari minori e maggiori è di circa 8.7 volte maggiore in presenza di calcificazioni coronariche rispetto ad una stessa popolazione con calcium score uguale a zero.

Raggi et al.<sup>19</sup> dimostrarono che la presenza di calcio coronarico fornisce al medico un'informazione prognostica addizionale rispetto ai tradizionali fattori di rischio: gli autori seguirono 676 soggetti con fattori di rischio tradizionali, ma privi di coronaropatia conclamata che avevano eseguito l'EBCT; dopo 3 anni, 30 di quelli con calcium score elevato vennero ricoverati per un evento coronarico acuto o morirono improvvisamente (Tab. I)<sup>19</sup>.

Simili evidenze si hanno anche in un lavoro di Keelan et al.<sup>20</sup> condotto su 288 pazienti sintomatici per dolore toracico che avevano eseguito la quantificazione del calcio coronarico e la coronarografia a distanza di poche settimane. Durante un follow-up di circa 7 anni, il rischio di eventi cardiovascolari maggiori era di 3.2 volte maggiore nei soggetti con calcium score  $\geq 100$  rispetto a quelli con valori < 100.

**TABELLA I. Distribuzione in percentili del calcio coronarico in 5089 pazienti con score positivo, tra 10 122 soggetti consecutivi asintomatici.**

	Età (anni)							
	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-70
Donne (n=4438)	134	288	589	822	903	693	515	485
Calcium score > 0	10%	15%	21%	25%	37%	48%	56%	70%
Percentile								
10	2	3	3	3	3	5	4	5
20	3	3	3	4	6	8	10	12
30	3	3	4	7	10	12	20	27
40	4	5	6	10	14	25	37	45
50	4	7	8	15	24	36	59	79
60	9	15	12	23	41	55	101	103
70	9	26	23	40	60	86	174	169
80	14	48	33	78	89	158	269	255
90	46	55	70	119	177	275	499	462
Uomini (n=5684)	251	479	859	1066	1085	853	613	478
Calcium score > 0	18%	27%	40%	56%	66%	77%	83%	88%
Percentile								
10	3	2	4	3	7	6	17	16
20	3	3	6	6	12	15	37	41
30	4	5	8	10	24	29	67	85
40	5	8	12	19	38	51	121	134
50	6	12	20	34	59	79	194	221
60	7	18	32	52	93	127	301	326
70	9	26	42	83	138	211	439	520
80	13	47	82	149	232	340	556	784
90	56	116	176	323	449	660	925	1218

Da Raggi et al.<sup>19</sup>, modificata.

Laudon et al.<sup>21</sup> hanno proposto di utilizzare l'identificazione delle calcificazioni coronariche come screening in pazienti che si presentavano al pronto soccorso con dolore toracico aspecifico in presenza di normali concentrazioni di enzimi cardiospecifici ed elettrocardiogramma non significativo; un risultato negativo dell'EBCT consentiva, secondo gli autori, una dimissione precoce senza ulteriori accertamenti diagnostici.

Un lavoro più recente di Georgiou et al.<sup>22</sup> che hanno utilizzato l'EBCT in 192 pazienti ammessi al pronto soccorso per dolore toracico, evidenziava come l'assenza di calcificazioni coronariche in suddetta coorte di pazienti si associasse ad un rischio molto basso di futuri eventi cardiovascolari nei successivi 7 anni.

### Applicazioni pratiche

#### *Pazienti diabetici e nefropatici*

Nei soggetti affetti da diabete numerosi sono i fattori che possono interferire con la sensibilità e la specificità delle tradizionali metodiche non invasive di diagnosi cardiovascolare precoce: la neuropatia autonoma, la disfunzione endoteliale, la cardiomiopatia diabetica. Di conseguenza in questa popolazione l'utilizzo di tecniche di imaging come l'EBCT e l'MSCT in grado di identificare precocemente la placca aterosclerotica subclinica e dotate di un alto potere predittivo di tipo negativo, rivestirebbe un'importanza primaria.

Pochi studi hanno indagato il rapporto tra calcificazioni coronariche ed eventi cardiovascolari ad esse correlate nei soggetti diabetici.

Schurgin et al.<sup>23</sup> utilizzando l'EBCT per identificare lesioni aterosclerotiche subcliniche in soggetti diabetici senza sintomi di patologia cardiovascolare concludevano che esisteva un'alta prevalenza (> 25%) di malattia coronarica (calcium score > 400) in una coorte di pazienti diabetici asintomatici, rispetto ad una di controllo costituita da soggetti non diabetici. Un altro studio che si avvaleva invece della tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni (SPECT) in pazienti che già avevano eseguito la quantificazione del calcio coronarico con l'EBCT, evidenziò che ben il 46% dei soggetti con un calcium score > 400 avevano un esame SPECT anormale<sup>24</sup>.

In un recente lavoro di Raggi et al.<sup>25</sup>, l'assenza di calcificazioni coronariche si associava nei pazienti diabetici ad un basso rischio a breve termine di mortalità, analogamente ai pazienti non affetti da diabete.

Il rischio di malattia cardiovascolare è molto elevato rispetto alla popolazione generale anche nei pazienti con insufficienza renale cronica.

È noto che estese calcificazioni vascolari sono comuni in pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento dialitico; queste possono derivare da una deposizione di minerale a livello della tonaca intima delle arterie o da una deposizione di calcio in quella media<sup>26</sup>.

È stato supposto che nei soggetti con insufficienza renale, il fosforo possa avere un ruolo chiave nel consentire la trasformazione delle cellule muscolari lisce della parete vasale in cellule simil-osteoblastiche<sup>27</sup>.

Molti studi condotti con EBCT hanno confermato la presenza di estesi depositi calcificici coronarici nei pazienti con insufficienza renale cronica, tuttavia il loro significato in questa sottopopolazione rimane ancora incerto.

Braun et al.<sup>28</sup> sottoposero 49 pazienti nefropatici a screening per calcio coronarico; essi osservarono che l'estensione delle calcificazioni era significativamente più elevata rispetto a quelli senza patologia renale, ma con malattia aterosclerotica già presente.

Nei pazienti dializzati la quantificazione del calcium score sembra integrarsi nella stratificazione del rischio cardiovascolare grazie anche all'avvento di nuovi farmaci chelanti il fosforo, come il sevelamer<sup>29</sup>, che sembrano rallentare la progressione delle calcificazioni vascolari. Questo al momento non avviene invece nei soggetti diabetici, in cui indagini come l'EBCT e l'MSCT necessitano ancora di ulteriori conferme.

### Implicazioni cliniche

Ma in chi effettuare allora la quantificazione dei depositi calcificici? Le più recenti evidenze suggeriscono l'utilizzo del calcium score nei soggetti con rischio cardiovascolare intermedio (rischio di eventi cardiaci fatali < 2% per anno)<sup>30,31</sup>; se in questi il calcium score fosse alto, essi potrebbero essere elevati nella categoria ad alto rischio ed essere sottoposti ad una terapia più aggressiva con ipocolesterolemizzanti come la statina. Un'altra categoria di soggetti che potrebbe essere stratificata mediante valutazione del calcio coronarico è rappresentata dai parenti di soggetti che hanno avuto un evento cardiovascolare prematuro. Il gruppo di Blumenthal<sup>32</sup> ha recentemente segnalato che fratelli asintomatici di individui con cardiopatia ischemica hanno maggiore probabilità di sviluppare aterosclerosi precoce, misurata mediante calcium score, rispetto a quelli che hanno genericamente una storia familiare di coronaropatia. Sulla base di questi risultati, gli autori suggeriscono che è ragionevole sottoporre a valutazione non invasiva di aterosclerosi subclinica giovani adulti con una storia familiare "stretta" di coronaropatia prematura allo scopo di individuare coloro che possono beneficiarsi di un trattamento più aggressivo.



Infine, alla luce dei dati apparsi in letteratura, la ricerca dei depositi calcifici coronarici potrebbe essere estesa ai pazienti nefropatici in cui, come precedentemente accennato, elevatissima è la morbilità e mortalità cardiovascolare.

L'utilizzo dell'EBCT e del MSCT potrebbe costituire un vantaggio per il medico nella valutazione del reale rischio cardiovascolare di un individuo e il calcium score potrebbe diventare complementare ai tradizionali fattori di rischio coronarici<sup>31</sup>. Infine la possibilità di monitoraggio annuale dei depositi calcifici coronarici, tramite MSCT ed EBCT, potrebbe quantificare la progressione nel tempo della malattia aterosclerotica e verificare l'efficacia della terapia ipocolesterolemizzante<sup>33</sup>.

### Conclusioni

Alla luce di quanto asserito, il calcium score rappresenta sicuramente uno strumento importante e potenzialmente di grande utilità nel campo della prevenzione cardiovascolare. Purtroppo al momento le linee guida internazionali non indicano con precisione gli ambiti in cui l'identificazione del calcio coronarico potrebbe costituire il valore aggiunto nella corretta stratificazione del rischio cardiovascolare. Questo ha già generato uno scorretto utilizzo di queste metodiche. Se si tiene conto del costo di uno scan per la ricerca del calcio coronarico e del rischio radiologico (entrambi analoghi ad una tomografia computerizzata del torace), gli ambiti di applicazione devono essere ristretti ai casi di reale necessità. Il nostro gruppo ritiene che il calcium score possa avere validità negli individui con un profilo di rischio intermedio, nei pazienti con test da sforzo di dubbia interpretazione ed in quelli che assumono terapia ipocolesterolemizzante per stimare a distanza di 1 o 2 anni la velocità di progressione dell'aterosclerosi.

### Riassunto

Nuove tecniche di imaging cardiologico come la tomografia computerizzata a fascio di elettroni e la tomografia computerizzata multistrato, consentono di diagnosticare precocemente un'eventuale malattia aterosclerotica subclinica in modo non invasivo.

Molteplici sono gli studi che negli anni hanno dimostrato una correlazione istopatologica tra depositi calcifici coronarici quantificati attraverso le suddette metodiche e la placca aterosclerotica.

L'identificazione del calcio coronarico fornisce al medico un ulteriore strumento diagnostico in grado di stratificare in maniera più precisa il paziente a rischio; talvolta, infatti, l'assenza dei tradizionali fattori di rischio cardio-

vascolari non esclude la presenza di cardiopatia ischemica.

Questa rassegna spiega cosa realmente rappresentano le calcificazioni coronariche e quali possono essere i vantaggi di una loro precoce identificazione.

**Parole chiave:** Calcificazioni coronariche; Fattori di rischio; Tomografia computerizzata multistrato.

### Bibliografia

1. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-74.
2. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 1994; 94: 1597-604.
3. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91: 1800-9.
4. Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J* 1990; 266: 625-36.
5. Rumberger JA, Sheedy PF II, Breen JF, Fitzpatrick LA, Schwartz RS. Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 369-77.
6. Fallavollita JA, Kumar K, Brody AS, Bunnell IL, Cauty JM Jr. Detection of coronary artery calcium to differentiate patients with early coronary atherosclerosis from lumenally normal arteries. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1281-4.
7. Stanford W, Breen J, Thompson B, et al. Can the absence of coronary calcification on ultrafast CT be used to rule out of non-significant coronary artery stenosis [abstr]? *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 189A.
8. Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, et al. Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology* 1994; 192: 619-23.
9. Baumgart D, Schermund A, Goerge G, et al. Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 57-64.
10. Guerci AD, Spadaro LA, Goodman KJ, et al. Comparison of electron beam computed tomography scanning and conventional risk factor assessment for the prediction of angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 673-9.
11. Agatston AS, Janowitz WH, Hildner FJ, Zusmer NR, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32.
12. Ratti C, Grimaldi T, Ligabue G, et al. Quantificazione del calcio coronarico (calcium score) attraverso l'utilizzo di nuove tecniche di imaging e suo ruolo prognostico in vari sottogruppi di pazienti. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 477-80.
13. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, et al. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979; 91: 350-6.
14. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletts GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
15. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium

- detected by electron beam tomography in 35 246 adults. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1335-9.
16. Detrano RC, Wong ND, Tang W, et al. Prognostic significance of cardiac cinefluoroscopy for coronary calcific deposits in asymptomatic high risk subjects. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 354-8.
17. Callister TQ, Raggi P. Electron beam tomography for early detection of coronary artery disease. In: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.
18. O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, Doherty TM, Detrano RC. Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations. *Am J Cardiol* 2000; 85: 945-8.
19. Raggi P, Cooil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J* 2001; 141: 375-82.
20. Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, et al. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 2001; 104: 412-7.
21. Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, Rumberger JA, Wollan PC, Sheedy PF II. Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 15-21.
22. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 105-10.
23. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 335-8.
24. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 2000; 101: 244-51.
25. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1663-9.
26. Tomson C. Vascular calcification in chronic renal failure. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: 124-30.
27. Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl 1): S96-S99.
28. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
29. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
30. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention - noninvasive tests of atherosclerotic burden. Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: E16-E22.
31. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291: 210-5.
32. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, et al. Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: sibling history is more strongly associated than parental history. *Circulation* 2004; 110: 2150-6.
33. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339: 1972-8.

Manoscritto ricevuto il 10.12.2004, accettato il 15.3.2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Carlo Ratti, Istituto di Cardiologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Via del Pozzo 71, 41100 Modena.  
E-mail: ratticarlo@hotmail.com